

DIE BEEINFLUSSUNG DER EXPERIMENTELLEN POSTTRAUMATISCHEN
FETTEMBOLIE BEIM KANINCHEN DURCH HEPARIN

Jürgen Weigel

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

DIE BEEINFLUSSUNG DER EXPERIMENTELLEN POSTTRAUMATISCHEN
FETTEMBOLIE BEIM KANINCHEN DURCH HEPARIN

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen

Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Jürgen Weigel

aus Ludwigshafen/Rh.

Mainz 1972

Dekan : Professor Dr.med. K.H. Bäßler

Referent : Professor Dr.med. F.K. Kößling

Korreferent : Professor Dr.med. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 2. 1973

Gesamtherstellung:

DITTERS BÜRODIENST
Mainz/Heidesheim
Ruf 06132 / 5711



Meinen lieben Eltern

INHALTSÜBERSICHT:

- I. Einleitung
- II. Begründung und Problemstellung
- III. Material und Methodik
- IV. Ergebnisse
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis

1. EINLEITUNG :

Die ersten Beobachtungen über die experimentelle Fettembolie soll LOWER 1669 gemacht haben (zit. nach SEVITT, 1962). ZENKER beschrieb 1862 als erster die natürliche post-traumatische Fettembolie (zit. nach SEVITT, 1962). BUSCH konnte 1866 den Zusammenhang zwischen Knochenmarkverletzung und Lungenfettembolie zeigen, indem er Löcher in die Tibien von Hasen bohrte, dann mit einem Draht das Knochenmark zerstörte und als Folge davon konstant Fetttropfen in Lungenkapillaren fand. VON BERGMANN stellte 1873 als erster die Diagnose Fettembolie bei einem Lebenden (zit. nach SEVITT, 1962).

1933 faßte HOFFHEINZ die bisherigen Forschungsergebnisse in einer Monographie zusammen. Dabei vertrat er die Ansicht, daß die Fettembolie durch mechanische Einpressung des aus dem Knochenmark gelösten Fettes entstehe (HOFFHEINZ, 1933). Neben den von vielen anderen Autoren beschriebenen Fällen von Lungenfettembolie nach Knochenfrakturen (GRÖNDAHL, 1911; KATASE, 1917; ALEXANDER-KATZ, 1924; LEHMAN und MC NATTIN, 1928; KRÜCKE, 1948; WHITELEY, 1954; SÄKER, 1955; KRAUS, 1955; KAHNERT, 1957; KÜHNE, 1958; BUCHNER und SCHABERL, 1959; GERGEN, 1961; SEVITT, 1962; u. a.) wurden häufig auch Fettembolien bei Herz- und Nierenerkrankungen, Pneumonie, Phosphorvergiftung, CO-Vergiftung, Sepsis, Alkoholismus, Pankreatitis, Hepatitis, Tbc, Sarkom, Karzinom und Chloroformnarkose gefunden (LEHMAN und MOORE, 1927; SEVITT, 1962; KÖSSLING und STELZIG, 1968; u. a.).

Bezüglich der Pathogenese der Fettembolie werden heute vier Theorien diskutiert:

1. die Einschwemmungstheorie
2. die Entmischungstheorie
3. die Fermenttheorie
4. die Schocktheorie

Die Einschwemmungstheorie, die älteste und auch heute von pathologisch-anatomischer sowie gerichtsmedizinischer Seite noch häufig vertretene Theorie über den Entstehungsmechanismus der Fettembolie, besagt, daß als Quelle des in den Kreislauf übergetretenen Fettes das durch das Trauma gequetschte Knochenmarkfett anzusehen ist (HOLCZABEK, 1966). SEVITT (1962) führte für die mechanische Theorie der Lungenfettembolie folgende Punkte an:

1. Das Knochenmarkfett wird nach der Fraktur freigesetzt und wird im Bruchhämatom sichtbar.

2. Emboli treten in der Lunge auch nach experimenteller Frakturierung des Knochens oder nach Zerstörung des Knochenmarks auf.
3. Fetttropfen finden sich nach Frakturen oder Operationen im Blut.
4. Die Form frischer Emboli der Lunge gleicht der normaler Fettzellen.
5. Der Grad der Lungenfettembolie entspricht dem Schweregrad der Knochenverletzung.
6. Experimentell kann die Lungenfettembolie nach Fraktur einer Extremität durch eine Venenligatur oder Staubbinde verhindert werden.
7. Nach Markierung des Knochenmarkfettes mit Farbstoffen tritt dieses in den Fettemboli auf.
8. Häufig findet man in der Lunge neben den Fett- auch Knochenmarkemboli. Dieses Nebeneinander von Fett- und Knochenmarkemboli spricht für die mechanische Theorie.

Experimentell konnte diese mechanische Theorie durch viele Versuche verifiziert werden (BUSCH, 1866; FRITSCH, 1910; RAPPAPORT u. a., 1951; SEVITT, 1962; BÜCHNER, 1964; HOLCZABEK, 1966; BURKHARDT, 1970). Als entscheidendes Argument dürfte für die Einschwemmungstheorie sprechen, daß bei experimenteller Lungenfettembolie nach Knochenfrakturen das Fettsäuremuster der Triglyceride in der Lungenstrombahn mit dem Fettsäuremuster des Knochenmarkfettes, nicht dagegen mit dem der Plasmatriglyceride übereinstimmt (HALLGREN u. a., 1966; GELIN u. a., 1967).

Es wurden jedoch auch einige Experimente durchgeführt, deren Ergebnis gegen die Einschwemmungstheorie spricht. So konnte nachgewiesen werden, daß der Druck in einer durch Fraktur eröffneten Markhöhle und im Bruchhämatom deutlich erniedrigt ist. Es kann also das durch die Fraktur aus dem Zellverband des Knochenmarks gelöste Fett nicht durch mechanische Einpressung in das offene Venensystem gelangen (REHM, 1957). Mit Hilfe der transossalen Venographie konnte gezeigt werden, daß ein in die Markhöhle oder in das Frakturhämatom injiziertes Kontrastmittel nicht über die eröffneten Venen in den Kreislauf abfließt, sondern sich lokal verteilt (REHM, 1957).

Isotopenmarkiertes körpereigenes Fett, welches in hochdispensierter Emulsion in die Markhöhle eingebracht war, konnte nach Trümmerfraktur des Knochens nicht außerhalb der Markhöhle nachgewiesen werden (KÜHNE, 1958).

WHITENACK und HAUSBERGER (1971) jedoch fanden in die Knochenmarkhöhle von Hunden injiziertes markiertes Triolein sogar schon eine bis eineinhalb Stunden nach der Injektion

in den Lungen. Auch die von anderen Autoren geprüften hämodynamischen Verhältnisse in verletzten Gewebsbezirken zeigten, daß flüssiges Fett ohne weiteres aus Verletzungsspalten in die abführenden Venen übertreten kann (BSCHOR, 1965).

Es wurde nachgewiesen, daß die aus einer Fettembolielunge extrahierte Fettmenge wesentlich größer ist, als der Fettgehalt eines frakturierten Knochens (BÖTTGER und STRIK, 1970). Dabei enthält ein Femurknochen nach Frakturierung nur 1 Gramm weniger Fett als der der unverletzten Gegenseite (MÖRL und HELLER, 1969).

Die Tatsache, daß eine Fettembolie nicht nur nach Knochenfrakturen, sondern auch bei Sepsis, Erfrierungen, Verbrennungen, schweren Infektionen, exogenen Vergiftungen u. a. m. zu finden ist, steht der physikalischen Theorie der Fetteinschwemmung nicht entgegen. All diesen Erkrankungen ist gemeinsam, daß auch Fettgewebe geschädigt wird. An den betroffenen Körperstellen wird die Integrität der Fettzellverbände gestört und damit die Voraussetzung zum Abtransport flüssigen Fettes über den Blut- oder Lymphweg geschaffen (BSCHOR, 1968).

Die Entmischungstheorie besagt, daß die Fettembolie eine Folge einer hohen pathologischen Lipämie sein könnte. Es sollen durch eine Entemulgierung der feindispersen physiologischen Lipide im Blut erst kleinere und allmählich größere Fetttropfen entstehen. Hinweise auf ihre Bedeutung finden sich bei LEHMAN und MOORE (1927), LEHMAN und MC NATTIN (1928), JOHNSON und WADSTRÖM (1956), BERGENTZ (1961) und PELZI (1969).

Transportformen der Triglyceride sind nach neueren Forschungen Chylomikronen, alpha-, präbeta- und beta-Lipoproteide (KNÜCHEL, 1967). Ein neuerer Aspekt zur Frage der Entemulgierung, der zugleich auf die pathogenetische Bedeutung des Schocks hinweist, ergibt sich aus den Untersuchungen von BROSS u. a. (1961), BROSS u. a. (1963), LECHNER und SCHUSTER (1963), MAURER und ASANG (1965), KESSLER u. a. (1965), WEHNER (1969) und HUPE u. a. (1971). Diese fanden, daß unter prophylaktischer Gabe von "essentiellen" Cholinphospholipiden (EPL-Substanz) keine Fettembolien auftraten. Bei dem Untersuchungsgut handelte es sich im wesentlichen um Unfallverletzte mit Fraktur- und Schockzeichen. Die günstigen Ergebnisse werden als Resultat der Gabe "essentieller" Phospholipide gedeutet, welche letztere als sogenannte Schutzkolloide für den Transport von Neutralfetten verantwortlich sein sollen.

Ob es tatsächlich zu einer Entemulgierung und nachfolgenden intravasalen Aggregation der freigesetzten Triglyceride kommt, ist u. E. nicht bewiesen.

BSCHOR (1965) wendet gegen diese Entmischungstheorie ein, daß nach einer Entemulgierung der feindispersen physiologischen Lipide im Blut zunächst kleinere und allmählich erst größere Fetttropfen zu erwarten wären. Tatsächlich liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Bei kurzer Überlebenszeit nach einem Unfall findet man schon große Tropfen in mittleren Ästen der Lungenarterie.

Ferner spricht dagegen, daß bei chemischer Analyse der isolierten Lungenfettemboli diese vornehmlich aus Triglyceriden bestehen. Dabei ähnelt die Fettsäurezusammensetzung dieser Triglyceride jener des Knochenmarkfettes und unterscheidet sich von der der Plasmalipide (HALLGREN, 1966).

Die Fermenttheorie wurde von NATHER und SUSANI (1927) entwickelt, nachdem von ihnen bei Fettemboliefällen erhöhte Lipasewerte gefunden worden waren. HESS (1948), SCHÜTTEMEYER und FLACH (1950), SCHÜTTEMEYER (1951) und KRÖNKE (1956 und 1957) stellten Untersuchungen über das Verhalten der Lipaseaktivität an, deren Ergebnis die Fermenttheorie zu stützen schien. Von KRÖNKE (1956 und 1957) wurde bezweifelt, daß alles entemulgierte, großtropfige Fett aus der Frakturstelle eines Knochens stammen solle. Nach seiner Ansicht sind als weitere Fettquellen das Blutfett und alle Fettdepots des Körpers anzusehen. Von ihm wurde die Theorie entwickelt, daß eine überschießende Lipasebildung der führende Faktor im Geschehen der traumatischen Fettembolie werden kann. Der Anstoß der Lipasebildung gehe dabei von einer geringen Menge freigesetzten Fettes aus, welche letztere aus der Frakturstelle in die Blutbahn gelangt. Dabei werde vom zellulären Abwehrapparat zur Verarbeitung des freien Fettes vermehrt Lipase gebildet, deren Wirkungs-ort an sich die Zellmembran ist, die aber im Blut vermehrt nachgewiesen werden kann. Im Blut selbst findet keine Lipolyse statt, jedoch kann man an der Vermehrung der Serumlipase eine Erhöhung der Tätigkeit des fettverarbeitenden Apparates erkennen. Übersteigt der primäre Konzentrationsanstieg der Lipide im Blut die Leistungsfähigkeit des zellulären Abwehrapparates, kann es zu einer irregulären Tätigkeit der überschießend gebildeten, im Blut zirkulierenden Lipase mit Entemulgierung des Blutfettes und Herauslösen freien Fettes aus den Depots kommen.

Dieser Vorgang wird als Lipaseentgleisung bezeichnet. Erst auf diesem Weg können die Fett-stoffe freigesetzt werden, die durch Gefäßverstopfung die klinische Fettembolie ausmacht.

Ohingegen folgerte HESS (1948) nach Experimenten an Hunden, daß die Lungenfettembolie das Resultat einer Insuffizienz von Serumlipase sei.

Es wird also zum einen eine Lipaseaktivitätssteigerung und zum anderen eine Lipaseaktivitätsverminderung als Ursache der Fettembolie angesehen.

Neueren Auffassungen zufolge wird die Lipoproteidlipase beziehungsweise die mit dieser weitgehend identische endogene Kläraktivität (postheparin lipolytic activity) mit der Entwicklung einer Fettembolie in Verbindung gebracht (SCHÜTTEMEYER und FLACH, 1950; PELTIER und SCOTT, 1957). Dabei wird die Entemulgierung der Plasmafette als Folge einer Aktivitätssteigerung der Lipoproteidlipase angesehen. Die gesicherten Wirkmechanismen der Lipoproteidlipase lassen sich jedoch mit dieser Auffassung nicht in Einklang bringen (SCHÖLL und SCHETTLER, 1957; HOLLMANN, 1968).

BSCHOR und HAASCH (1963) sahen im Anstieg der Serumlipase nach traumatischer Fetteinschwemmung eine Komponente der physiologischen Abwehr, indem nämlich durch diese Emulgatoren das eingeschwemmte Fett aus der groben und gefährlichen Dispersion eher in eine ungefährliche, feine übergeleitet wird. Ebenfalls im Gegensatz zu den Vorstellungen von KRÖNKE fand SCHÜTTEMEYER (1951) an Hand von Tierversuchen, daß die letale Fettdosis nach Lipasezufuhr durchweg höher war.

JOHNSON u.a. (1955 - 56) sahen bei menschlichen Fettemboliefällen und eigenen Tierversuchen keinen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Embolie und Schwere des Trauma. Gleichzeitig konnten sie, im Gegensatz zu ADLER und PELTIER (1961), welche einen signifikanten Anstieg der Serumlipase nach multiplen Frakturen und nach orthopädischen Operationen fanden, keine Veränderung der Esterase- (Lipase-) aktivität in Blut, Leber und Niere nachweisen. Gegen die Lipasetheorie ist weiterhin anzuführen, daß unabhängig von der Höhe des Lipasespiegels eine Normalisierung der Blutfette eintritt. Letztlich muß auch diese Theorie in ihrer Erklärung noch die Fettliberierung aus der Bruchstelle zu Hilfe nehmen (MÖRL und HELLER, 1969).

Die Schocktheorie wird der Beobachtung gerecht, daß Versuchstiere mit mehreren experimentell erzeugten Knochenbrüchen überleben, wohingegen im Straßenverkehr verletzte Tiere, mit manchmal nur einem frakturierten Knochen an einer Fettembolie zu Grund gehen. Man geht von der Tatsache aus, daß das dem Trauma vergesellschaftete Schockgeschehen für das Auftreten der Fettembolie verantwortlich ist. Die schon früh erkannte Wechselbeziehung zwischen Fettembolie und Kreislauf wird neuerdings immer mehr in den Vordergrund der pathogenetischen Betrachtungen der Fettembolie gestellt.

Im Vordergrund dieser Theorie stehen im Schock auftretende Alterationen der Mikrover-

An Hand einer tierexperimentellen Arbeit konnte HUTH (1970) zahlreiche Symptome des klinischen Syndroms Fettembolie beim Kaninchen reproduzieren. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich eine Synthese der heute am meisten diskutierten Theorien der Fettemboliepathogenese. Dabei konnten zwei Phasen unterschieden werden:

1. eine mechanische Phase der Einschwemmung von nicht an Eiweiß gebundenem Fett aus dem Frakturhämatom über die vena cava inferior in die Lungenstrombahn;
2. eine metabolische Phase im Sinne eines, u. a. durch die Freisetzung von Histamin vermittelten Lipidmobilisationssyndroms mit nachfolgender Hyperlipoproteinämie.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß bezüglich der Pathogenese der Fettembolie die Meinung dahin geht, daß Einschwemmungs-, Entmischungs- und Schocktheorie als synergistisch beziehungsweise als konsekutiv wirkende pathogenetische Faktoren der Fettembolie angesehen werden.

Heparin und Fettembolie :

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die in hoher Konzentration in den Ehrlich-Mastzellen, welche im perikapillären Bindegewebe besonders reichlich vorkommen, enthalten sind. Besonders hoch ist das Vorkommen von Heparin in Leber, Lunge und Bauchfell (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964).

Noch ist nicht sicher, ob es sich bei dem Begriff "Heparin" um Gemische aus Mono-, Di- und Tri- (sowie wahrscheinlich auch Tetra-) schwefelsäureester handelt, oder um, was nach neueren Untersuchungen eher anzunehmen ist, einen heterogenen, je nach Spezies und Organ variablen Komplex von chemisch noch näher zu definierenden Mucopolysaccharid - Polyschwefelsäureester aller Übergänge, sowohl hinsichtlich der Kettenlänge als auch der Sulfurierungsgrade, handelt. Während über die qualitative Zusammensetzung der monomeren Disaccharideinheit aus Glucosamin, Glucuronsäure und Sulfatgruppen mit sich kontinuierlich in verschiedenen Kettenlängen wiederholenden Sequenzen Glucosamin - Glucuronsäure kein Zweifel besteht, herrscht über Zahl und Position der offenbar für die biologische Funktion ausschlaggebenden Sulfatgruppen Unklarheit. Weitere Unklarheiten betreffen die mögliche Anwesenheit eines dritten Zuckers, ob unverzweigte oder verzweigte beziehungsweise aromatische Molekülketten sowie das Verhalten der C_4 - bzw. C_6 -monofunctionalen Endgruppen. Aus dem Angeführten ist zu entnehmen, daß die Deklaration "reines Heparin" falsch ist. (BENE-CHEMIE).

Die physiologische Bedeutung des Heparins liegt darin, daß es kleine Mengen freigesetzter Thrombokinase funktionell inaktiviert und damit Mikrothrombosen verhindert. Neben der hemmenden Wirkung auf die Proconvertin- und Fibrinogenumwandlung vermag Heparin auch die Agglutination der Thrombocyten zu unterdrücken, so daß bei bestehender Thrombose oder Embolie die Vergrößerung durch weitere Anlagerung von Thrombocyten verhindert wird. Heparin aktiviert ferner die Fibrinolyse. Neben der Beeinflussung der Blutgerinnung hat Heparin eine Klärwirkung auf lipämisches Blut in vivo. Protaminsulfat wirkt als Antidot zum Heparin (KUSCHUNSKY und LÜLLMANN, 1964).

Bezüglich der Klärwirkung des Heparins nimmt man heute an, daß es eine klärfaktorstabilisierende Wirkung besitzt. Gleichzeitig scheint aber auch eine klärfaktorinduzierende Wirkung vorhanden zu sein. Gegen eine Coenzymnatur spricht, daß auch zahlreiche andere Stoffe Klärfaktor induzieren können. Coenzyme jedoch sind hochspezifische Substanzen. Die klärfaktorinduzierende Wirkung des Heparins ist unabhängig von seiner Wirkung auf die Blutgerinnung. Man kann Heparin so verändern, daß die gerinnungshemmenden Eigenschaften verloren gehen, nicht aber die Klärwirkung (SCHÖLL und SCHETTLER, 1957 und 1961; HOLLMANN, 1968; SIEGENTHALER, 1970).

Zwei Möglichkeiten der Beeinflussung einer Fettembolie durch Heparin erscheinen denkbar:

1. Die gerinnungshemmenden Eigenschaften des Heparins mit Verhinderung von Mikrothrombosen und Thrombocytenaggregationen und die Fähigkeit die Fibrinolyse zu aktivieren, ermöglichen im Schock die Freihaltung beziehungsweise Wiedereröffnung der peripheren Strombahn.
2. Die klärfaktorinduzierende und -stabilisierende Wirkung des Heparins (postheparin lipolytic activity) bewirkt, indem sie kausal in den Ablauf einer Lungenfettembolie eingreift, einen günstigeren Verlauf derselben.

Zu erwähnen bleibt, daß die Wirksamkeit des Heparins als kläraktive Substanz (SCHÖLL und SCHETTLER, 1957 und 1961; HOLLMANN, 1968) bezüglich seiner therapeutischen Möglichkeiten bei der Lungenfettembolie, bei verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt wird (MORTON und GROSSMAN, 1954; INDERBITZIN, 1955; SEVITT, 1962; BROSS u. a., 1963; REZANSOFF und JAKES, 1967; BOLZANO u. a., 1967; REBER, 1968; HUPE, 1968; PELZL, 1969; MÖRL und HELLER, 1969; WEHNER, 1969; BÖTTGER und STRIK, 1970; KELER - BAČOKA, 1970; HUPE u. a., 1971).

II. BEGRÜNDUNG UND PROBLEMSTELLUNG :

Nach den vorliegenden Literaturangaben wurden zur Bestätigung beziehungsweise zur Entkräftung der über die Pathogenese der Fettembolie bestehenden Theorien überaus zahlreiche Tierexperimente durchgeführt, die die Gegebenheiten einer Fettembolie reproduzieren sollten (BUSCH, 1866; RIBBERT, 1894; BERGEMANN, 1905; FRITSCH, 1910; REUTER, 1915; LEHMAN und MOORE, 1927; FEHR, 1943; KRÖNKE, 1956; REHM, 1957; PELTIER und SCOTT, 1957; BROSS u.a., 1961; RUBIA und SCHULTZ, 1963; DOLEZIL, 1965; BRÜCKE u.a., 1965; FUCHSIG u. a., 1967; BOLZANO, 1967; HUPE u. a., 1971). Jedoch sind u. E. viele Versuchsmodelle nicht geeignet die tatsächlichen Vorgänge einer posttraumatischen Lungenfettembolie wiederzugeben. Ähnlich wie bei BLÜMEL u. a. (1970) und bei HUTH (1970) wurde deshalb in unseren Versuchen durch Setzen einer Trümmerfraktur am Unterschenkel von Kaninchen eine pulmonale Fettembolie hervorgerufen und damit ein wirklichkeitsnahes Modell geschaffen.

Bei diesen Versuchen sollte die Möglichkeit einer Beeinflussung der posttraumatischen Lungenfettembolie durch Heparin geprüft werden. Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, liegen über die therapeutische Wirksamkeit des Heparins unterschiedliche Ergebnisse vor. Die Unterschiede erklären sich wahrscheinlich aus den verschiedenartigen Beobachtungssituationen bei Patienten beziehungsweise unterschiedlichen Versuchsbedingungen beim Tier.

Nach den vorliegenden Literaturangaben zur Pathogenese der posttraumatischen Lungenfettembolie muß insbesondere offen bleiben, inwieweit die Heparinwirkung bei posttraumatischer Lungenfettembolie auf einer Beeinflussung der endogenen Kläraktivität (postheparin lipolytic activity) oder auf einer Freihaltung beziehungsweise Wiedereröffnung der peripheren Strombahn im Schock beruht.

Da der Verlauf einer posttraumatischen Lungenfettembolie möglicherweise durch beide Wirkqualitäten des Heparins beeinflußt werden kann, erschien die Beantwortung folgender Fragen sinnvoll:

1. Läßt sich durch exogene Applikation von Heparin ein Einfluß auf Ausmaß und Verlauf einer experimentellen posttraumatischen Fettembolie nachweisen ?
2. Kann durch exogene Applikation von Histamin eine Veränderung des zeitlichen Ablaufs und der Intensität der Lungenfettembolie und eine Verstärkung des wahrscheinlich posttraumatisch bzw. postoperativ bedingten Schockzustandes festgestellt werden ?

Um eine etwaige endogene Heparinwirkung und die damit verbundene Aktivierung der Lipoproteidlipase zu verhindern, sollte bei einer Versuchsgruppe das Heparin durch Protaminsulfat gehemmt werden (WENKE u.a., 1958; KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964).

III. MATERIAL UND METHODIK:

1. Material:

Als Versuchstiere dienten Kaninchen verschiedener Rasse und verschiedenen Geschlechts mit einem Körpergewicht von 3 - 4 kg und einem Alter zwischen 2 - 3 Jahren. Die Ernährung bestand aus Heu und Körnerfutter; die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten.

2. Versuchsanordnung:

Operation in Nembutalnarkose. Injektion des Nembutals in die Ohrvene, beginnend mit einer Initialdosis von 0,5 ml pro kg Körpergewicht. Während des Versuches wurden Dosen von 0,5 ml bis zur Totaldosis nachinjiziert. Präparation der Tibia und Fibula beidseits. Quetschung und Frakturierung der Knochen mit einer Flachzange. Schichtweiser Wundverschluß. Tötung der Tiere nach 5 Min, 30 Min., 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 16 h⁺ Überlebenszeit durch Genickschlag. Die Organe Lunge, Herz, Nieren, Leber und Milz wurden entnommen und in 4%-iger neutraler Formalinlösung fixiert.

⁺Die Versuche mit 30 Min. und 8 h Überlebensdauer wurden zur Kontrolle jeweils doppelt durchgeführt.

Gruppe H: Diese Gruppe diente als Kontrollgruppe. Bei den Tieren dieser Gruppe wurden lediglich die beiderseitigen Unterschenkelknochen frakturiert.

Gruppe L: Sofort nach der Operation Injektion von 2 mg pro kg Körpergewicht Heparin (Liquemin LaRoche) i.v. (ca. 200 USP - E pro kg Körpergewicht). (GROSSMAN und STRUB, 1954; GROSSMAN u.a., 1954; HUPE u.a., 1971; SCHULZ, 1972).

Gruppe P: Sofort nach der Operation i.v. Injektion von 2 mg pro kg Körpergewicht Protaminsulfat (La Roche).

Gruppe S: Sofort nach der Operation i. m. Injektion von 0,2 mg pro kg Körpergewicht Histamin (Imido La Roche).

Eine Übersicht über die Versuchsanordnung findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1.

Gruppe	Anzahl der Tiere	Fraktur	Heparin	Protamin-sulfat	Histamin
H	9	+	Ø	Ø	Ø
L	9	+	+	Ø	Ø
P	9	+	Ø	+	Ø
S	9	+	Ø	Ø	+

Tab. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

3. Histologische Methoden:

Von den entnommenen Organen wurden 2 - 5 Schnitte pro Organ angefertigt. Die Schnitte wurden unter 400-facher Mikroskopvergrößerung betrachtet und die Zahl der Emboli pro Blickfeld ausgezählt. Von jedem Schnitt wurden jeweils 20 Blickfelder beurteilt. Färbung: Fettrot VII b. Als Endwert wurde die mittlere Anzahl der ausgezählten Emboli pro Blickfeld errechnet. Diese Mittelwerte erscheinen in den Abbildungen 2 - 4 und in der Tabelle 3.

4. Statistische Methoden:

Zur statistischen Analyse der Untersuchungsergebnisse (Tab. 2) wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Zeitpunkte erschien zweckmäßig: es wurden deshalb drei gleich stark besetzte Zeitgruppen gebildet (Zusammenfassung der Ergebnisse nach 5 und 30 Minuten, nach 1, 2 und 4 Stunden sowie nach 8 und 16 Stunden Versuchsdauer). Das Ergebnis der Varianzanalyse zeigt Tab. 2.

Beteiligte Einfluß- größen	Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweich.- quadrat	Probe- größe F	Signi- fikanz
Gruppen	3	12530.59	4176.86	5.830	$p < 5\%$
Zeitpunkte	2	36471.27	18235.63	25.454	$p < 1\%$
Gruppen x Zeitpunkte	6	31441.48	5240.24	7.314	$p < 1\%$
Reste	12	8597.13	716.42		
Total	23	89040.95			

Tab. 2: Varianzanalysentabelle

Die Prüfgröße F ergibt sich als Quotient der mittleren Abweichungsquadrate und der mittleren Abweichungsquadrate der Reste. Die Signifikanzschranken der F - Verteilung wurden den Wissenschaftlichen Tabellen (GEIGY, 1969) entnommen. Aus der Tab. 2 ist ersichtlich, daß die Ergebnisse der einzelnen Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 5\%$ voneinander verschieden sind; signifikante Unterschiede ($p < 1\%$) ergeben sich weiterhin in Bezug auf die Abhängigkeit der Ergebnisse von Gruppen und Zeitpunkten (WEBER, 1961).

IV. ERGEBNISSE :

Das führende klinische Symptom war bei allen Versuchstieren eine ausgeprägte Atemnot, die etwa 15 bis 30 Minuten nach Frakturierung der Knochen eintrat und die, im Einzelfall unterschiedlich, bis maximal 2 Stunden anhielt. Länger überlebende Tiere boten in ihrem Verhalten, mit Ausnahme der gestörten Fortbewegung, keinen auffälligen Befund. Insbesondere muß festgestellt werden, daß die mit Histamin behandelten Tiere keine zusätzlichen Veränderungen im postoperativen Verlauf aufwiesen. Bei der Sektion der Tiere fielen makroskopisch die vergrößerten Lungen auf mit Schaumaustritt aus den Bronchien als Zeichen eines ausgeprägten Lungenödems. An der Lungenoberfläche fanden sich teilweise kleinfleckige, teilweise großflächige Blutungen. Letztlich war bei allen Versuchstieren eine Dilatation des rechten Herzens zu sehen. Abweichend hiervon wurde bei den mit Heparin behandelten Tieren eine verstärkte Blutungsneigung in der Frakturregion gefunden. Die mit Histamin behandelten Tiere zeigten gegenüber der Kontrollgruppe H keine nennenswerten Unterschiede. Ähnliche Beobachtungen wurden von HUTH (1970) gemacht.

Histologische Ergebnisse:

Gruppe H:

Bei allen Tieren dieser Gruppe konnten in den Lungen Fettemboli nachgewiesen werden. In den anderen untersuchten Organen fanden sich keine Emboli. Die Anzahl der Emboli stieg bis zu einer Überlebenszeit von 8 Stunden ständig an, 16 Stunden post operationem war die Anzahl der Emboli wieder deutlich geringer (Abb. 2).

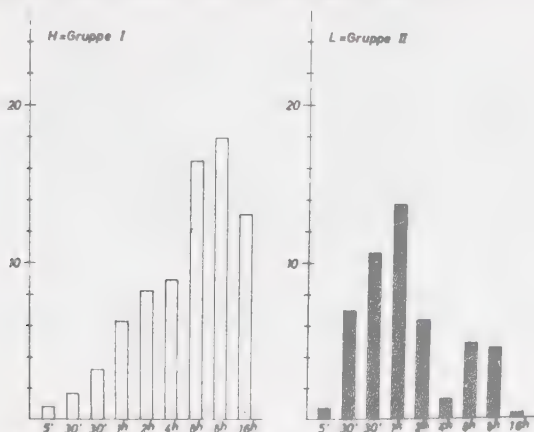


Abb. 2: Darstellung der Ergebnisse der Versuchsgruppen H und L in Form von Stülendia-grammen (Mittelwerte).

Gruppe L:

Bei den Tieren dieser Gruppe war das maximale Ausmaß der Lungenfettembolie bereits 1/2 bzw. 1 Stunde postoperativ nachweisbar. Dabei lagen die absoluten Höchstwerte deutlich niedriger als bei der Gruppe H. In der Folgezeit nahm das Ausmaß der Lungenfettembolie ab. 16 Stunden nach der Operation waren keine Emboli mehr nachweisbar. In den übrigen untersuchten Organen fanden sich keine Emboli (Abb. 2).

Gruppe P:

Die Tiere dieser Gruppe zeigten bezüglich des Ausmaßes der Fettembolie ein ähnliches Verhalten wie die Tiere der Gruppe H. Bereits nach kurzer Überlebenszeit (5 und 30 Minuten) waren in den Lungengefäßen reichlich Fettemboli erkennbar, deren Menge bis zur 8. Stunde zunahm. Es erscheint bemerkenswert, daß die Fettembolirate zu diesem Zeitpunkt den absoluten Höchstwert im Vergleich mit allen anderen Gruppen erreichte. Nach 16-stündiger Überlebenszeit fand sich wieder eine Verringerung der Emboli frequenz. In den ferner untersuchten Organen konnten keine Emboli gesehen werden (Abb. 3).

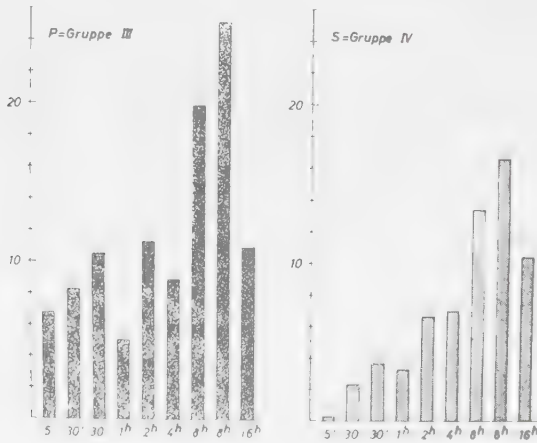


Abb. 3: Darstellung der Ergebnisse der Versuchsgruppen P und S in Form von Säulendiagrammen (Mittelwerte).

Gruppe S:

Bei den mit Histamin behandelten Tieren war gegenüber der Gruppe H bezüglich der Embolihäufigkeit weder qualitativ noch quantitativ ein bemerkenswerter Unterschied zu erkennen. Abweichend fanden sich jedoch einige Fettemboli in Nierenkapillaren bei den am längsten überlebenden Tieren (8 und 16 Stunden Überlebenszeit) (Abb. 3). Eine vergleichende Darstellung der Versuchsergebnisse aller Gruppen (H, L, P, S) bezüglich des Ausmaßes der Lungenfettembolie und deren zeitlichen Verlauf in Form von Säulendiagrammen zeigt die Abb. 4.

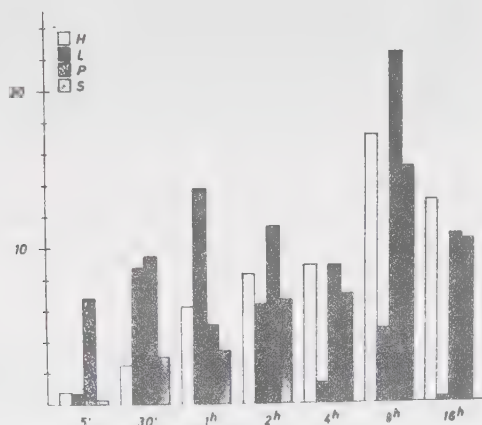


Abb. 4: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse aller Versuchsgruppen (H, L, P, S) in Form von Säulendiagrammen (Mittelwerte).

Einen Überblick über den zeitlichen Verlauf und die durchschnittliche Anzahl der Emboli pro Blickfeld gibt die Tab. 3.

Die statistische Analyse ergab, daß die Ergebnisse der einzelnen Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 5\%$ voneinander verschieden sind. Signifikante Unterschiede ($p < 1\%$) ergaben sich in Bezug auf die zeitliche Abhängigkeit der Ergebnisse und in Bezug auf die Abhängigkeit der Ergebnisse von Gruppen und Zeitpunkten.

	Gruppe H	Gruppe L	Gruppe P	Gruppe S
5 Min.	0.8 $\bar{x}$	0.7	6.8	0.23
30 Min.	1.65	7.0	8.3	2.27
30 Min.	3.26	10.65	10.47	3.73
1 h	6.31	13.77	5.05	3.25
2 h	8.27	6.4	11.3	6.73
4 h	8.92	1.25	8.9	7.03
8 h	16.45	4.97	19.9	13.56
8 h	17.9	4.6	25.12	16.78
16 h	13.12	0.27	10.95	10.55

Tab. 3: Tabellarische Darstellung des zeitlichen Verlaufs und der durchschnittlichen Anzahl der Emboli pro Blickfeld.

$\bar{x}$ = Mittelwert der ausgezählten Emboli pro Blickfeld.

Gruppe H = reine Fettembolie

Gruppe L = Fettembolie unter Heparinbehandlung

Gruppe P = Fettembolie unter Protaminsulfatgabe

Gruppe S = Fettembolie unter Histaminbehandlung

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen histologische Schnitte unter 100-facher und 400-facher mikroskopischer Vergrößerung. Die Lungenfettemboli imponieren dabei als homogene, die Kapillaren ausfüllende Zylinder.

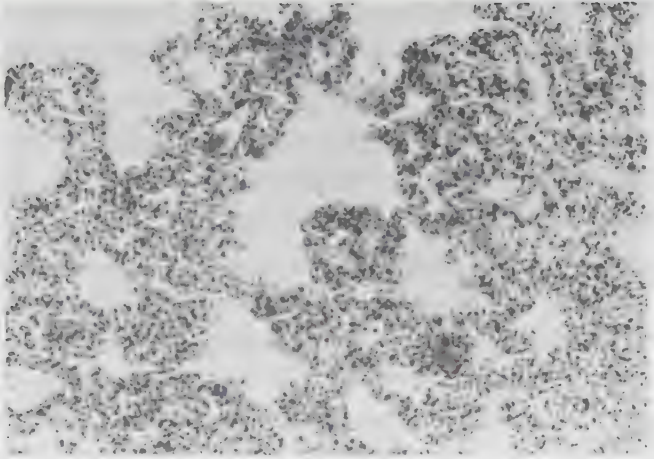


Abb. 5: Experimentelle Lungenfettembolie beim Kaninchen. Fettzylinder in Lungenkapillaren.
(Versuchsgruppe H nach 30 Minuten Überlebenszeit). Formalinfixierung, Gefrierschnitt, Fettrot - VII b - Hämat., Mikroskop. Vergr. 100-fach.

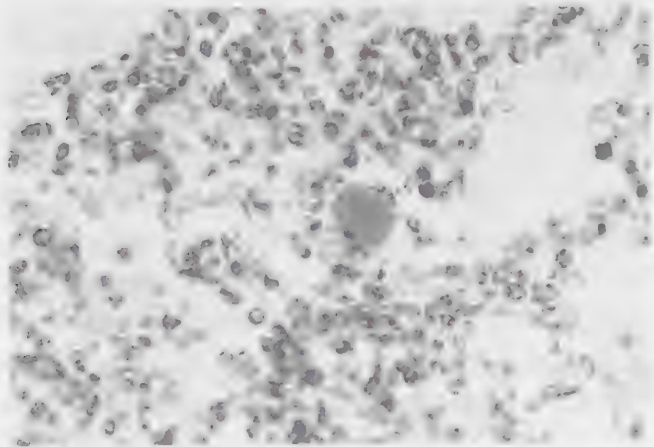


Abb. 6: wie Abb. 5. Mikroskop. Vergr. 400-fach.

V. DISKUSSION:

In den vorliegenden Untersuchungen soll zu der Frage Stellung genommen werden, inwieweit die posttraumatische experimentelle Fettembolie des Kaninchens durch Heparin beziehungsweise Histamin beeinflusst werden kann.

Die Ergebnisse der Gruppe H (Frakturierung der Unterschenkelknochen beidseits) zeigen, daß sich konstant und reproduzierbar eine Lungenfettembolie auslösen läßt. Zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen kamen BLÜMEL u.a. (1970) und HUTH (1970).

Der zeitliche Verlauf der Lungenfettembolie beweist, daß der Fetteinstrom in die Lunge offenbar unmittelbar nach der Fraktur beginnt, wie schon von BUSCH (1866), FRITSCHKE (1910), RAPPAPORT u.a. (1951), SEVITT (1962), BÜCHNER (1964), HOLCZABEK (1966), BURKHARDT (1970) und HUTH (1970) gefunden wurde. Der Fetteinstrom in die Lunge hält mindestens bis zur 8. Stunde postoperativ an. Über spätere Zeitpunkte läßt sich auf Grund der vorliegenden Ergebnisse keine sichere Aussage treffen. Die beobachtete Abnahme der Fettemboliräte 16 Stunden postoperativ kann durch Interferenz von Fettpartikeleinstrom und lipolytische Mechanismen bedingt sein. Ein wesentlicher Abstrom der embolisierten Triglyceridpartikel scheint nach unseren Erfahrungen jedoch nicht vorzuliegen, da in den zusätzlich untersuchten Organen Leber und Niere keine Fettemboli nachweisbar waren.

Der relativ lang anhaltende Fetteinstrom in die Lungenstrombahn beruht u.E. im wesentlichen auf der fortdauernden mechanischen Alteration im Frakturbereich. Die von BOGGS und MORRIS (1909), HORIUCHI (1920), BLOOR (1921), HARMAN und RAGAZ (1950), WHITSON (1951), BRÜCKE u.a. (1965) und MÖRL und HELLER (1969) gefundene posthämorrhagische Hyperlipidämie glauben wir vernachlässigen zu können, da das Frakturhämatom keine ausgedehnten Ausmaße annahm. Diese Auffassung findet ihre Bestätigung auch an Hand der Versuchsergebnisse der Gruppe L (Frakturierung der Unterschenkelknochen beidseits und i.v. Applikation von Heparin). Hier waren die embolisierten Fettmengen deutlich geringer, obwohl durch das Heparin bedingt im Frakturbereich ungleich stärkere Blutungen auftraten.

Für das Zustandekommen der Lungenfettembolie dürfte die direkte Traumatisierung des Knochens von größter Bedeutung sein. Wir sehen in unseren Befunden damit eine Bestätigung der Auffassungen von BUSCH (1866), FRITSCHKE (1910), RAPPAPORT u.a. (1951), HOFFHEINZ (1933), SEVITT (1962), BÜCHNER (1964), HOLCZABEK (1966), BURKHARDT (1970) und HUTH (1970), die gleichfalls in der mechanisch bedingten Zerstörung von Knochenmarkzellen und der damit möglichen Liberierung von Triglyceridpartikeln die wichtigste Voraussetzung für das Zustandekommen der Lungenfettembolie sahen.

Eine gute Stützung dieser These bieten vor allem die Befunde von SEVITT (1962), der in seiner Monographie über die Fettembolie zu dem Schluß kommt: "The author (SEVITT) has never seen a clinical case of embolism without one or more fractures; and at necropsy lung emboli are rarely more than few in number when fractures are not found."

Abweichend von den Ergebnissen der Gruppe H zeigten die mit Heparin behandelten Tiere (Gruppe L) einen statistisch signifikanten anderen Verlauf der Lungenfettembolie. Die Unterschiede sind sowohl für das Ausmaß als auch für die Zeitpunkte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 1\%$ gesichert. Die Wirkung des Heparins geht auch aus den Untersuchungsergebnissen der Gruppe P (Frakturierung der Unterschenkelknochen beidseits und i.v. Applikation von Protaminsulfat) hervor. Mit dem Protaminsulfat sollte die Wirkung einer etwaigen endogenen Heparinfreisetzung inaktiviert werden. Die bei dieser Versuchsanordnung gemessene Fettemboliehäufigkeit entsprach, auch im zeitlichen Verhalten, weitgehend der der Gruppe H.

Innerhalb der ersten Stunde zeigten die heparinisierten Tiere relativ höhere Fettemboliraten, während danach ein rascher Rückgang eintrat, so daß nach 16 Stunden Überlebenszeit praktisch keine nennenswerten Fettmengen mehr in der Lunge nachweisbar waren. Die pharmakologisch gesicherten Wirkungen des Heparins bestehen, wie bereits an anderer Stelle berichtet, in der Fähigkeit, kleine Mengen freigesetzter Thrombokinase zu inaktivieren und damit Mikrothrombosen zu verhindern. Neben der hemmenden Wirkung auf die Proconvertin- und Fibrinogenumwandlung vermag Heparin in Verbindung mit der Lipoproteidlipase eine Klärwirkung auf lipämisches Blut in vivo auszuüben. Letztlich besitzt Heparin die Fähigkeit, die Agglutination der Thrombocyten zu unterdrücken und die Fibrinolyse zu aktivieren (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964).

Der raschere Abfall der Fettembolirate in der Lunge bei der Versuchsgruppe L dürfte eine Folge der Aktivierung der heparinabhängigen endogenen Kläraktivität darstellen. Verschiedentlich wurde beobachtet, daß nach einmaliger Heparininjektion von 1 mg pro kg Körpergewicht i.v. nach einer Stunde bereits keine Kläraktivität des Plasmas mehr besteht (GROSSMAN und STRUB, 1954; SCHULZ, 1972). Bezüglich des zeitlichen Ablaufes der höchsten Konzentration der Kläraktivität ist zu berücksichtigen, daß bei unseren Versuchen ungleich größere Heparindosen verabreicht wurden. Eine weitere Möglichkeit der Beeinflussung scheint jedoch auch durch die fibrinolytische Wirkung des Heparins gegeben.

Der initial stärkere Anstieg der Lungenfettembolirate bei den heparinisierten Tieren dürfte sich am ehesten mit einer antithrombotischen und fibrinolytischen Wirkung des Heparins

erklären lassen. Dieses Wirkungsprinzip könnte die Ausbildung venöser Thrombosen im Frakturgebiet verhindern und damit einen stärkeren Einstrom von Triglyceridpartikelchen ermöglichen. Mit dieser Deutung stimmt überein, daß bei den Versuchstieren dieser Gruppe im Frakturgebiet regelmäßig stärkere Hämatome nachweisbar waren als bei den Tieren der übrigen Versuchsgruppen.

Für die raschere Verminderung der Lungenembolifettpartikel bei den heparinisierten Tieren vom Ende der ersten Stunde an müssen beide heparinabhängigen Wirkungen diskutiert werden. Einmal muß wiederum an die fibrinolytische Komponente, zum anderen an eine Aktivierung der heparinabhängigen Kläraktivität gedacht werden. Die postheparin lipolytic activity besteht in einer Spaltung von Triglyceriden in freie Fettsäuren bzw. Mono- und Diglyceride (SCHÖLL und SCHETTLER, 1957 und 1961; HOLLMANN, 1968). Mit der Annahme dieses Wirkungsmechanismus würde übereinstimmen, daß außerhalb der Lunge keine Fettemboli gefunden werden konnten. Die Bedeutung der lungeneigenen Lipasen kann in diesem Zusammenhang vernachlässigt werden, da ihre Wirkung bei allen Versuchsgruppen unbeeinflusst blieb. Ob die fibrinolytische Komponente des Heparins oder die Aktivierung der heparinabhängigen Kläraktivität von größerer Bedeutung ist, kann auf Grund der Versuchsergebnisse nicht mit absoluter Sicherheit gesagt werden.

Zahlreiche Untersucher (HARMAN und RAGAZ, 1950; WHITELEY, 1954; ADKINS und FORSTER, 1962; SESSNER u.a., 1962; NÖLLER, 1964 und 1965; BRÜCKE u.a., 1965; MAURER und ASANG, 1965; FLUCHSIG, 1966 und 1971; HELLER und MÖRL, 1967; BLÜMEL, 1967; HUTH, 1970 und HUPE u.a., 1971) haben die Bedeutung eines Kreislaufschocks für die Pathogenese der Fettembolie herausgestellt. Bei einem vergleichbaren Modell beobachtete HUTH (1970), daß bei Kaninchen ein traumatischer Schock als führendes klinisches Symptom auftrat (Trümmerfraktur eines Oberschenkels beim Kaninchen). Bei diesen Tieren waren regelmäßig Verlegungen der pulmonalen Strombahn durch hyaline Thromben nachweisbar.

Bei den eigenen Tieren waren zwar die klinischen Schockäquivalente (Atemnot) wie auch die von HUTH (1970) beschriebenen morphologischen Schockphänomene (Lungenödem und oberflächliche Blutungen auf der Lunge) vorhanden, jedoch in geringerem Ausmaß nachweisbar. Auch bei zusätzlicher Histaminapplikation zur Verschärfung des Schockzustandes konnten weder klinisch noch morphologisch große Unterschiede gesehen werden. Das Ausmaß und der Verlauf der Lungenfettembolie waren bei den Tieren der Gruppe S (Frakturierung des Unterschenkel beidseits und i.m. Injektion von Histamin) nicht signifikant von

dem Verlauf bei der Gruppe H unterschieden. Zur Frage der pathogenetischen Bedeutung des Schocks für das Zustandekommen der Lungenfettembolie lassen die eigenen Untersuchungen im Gegensatz zu HUTH (1970) somit keine sichere Antwort zu.

Über die Bedeutung der angestellten Versuche für die Therapie bzw. Prophylaxe der menschlichen posttraumatischen Lungenfettembolie lassen sich noch keine sicheren Aussagen machen. Von einigen Untersuchern (PEZOLD, 1961; BROSS u.a., 1963; HUPE, 1968; MÖRL und HELLER, 1969) wird eine Heparintherapie völlig abgelehnt, weil einerseits der fibrinolytische Effekt des Heparins und seine anderen Wirkungen auf die Blutgerinnung zu unstillbaren Blutungen gerade bei schon vorhandenen Verletzungen führen würden und weil andererseits Heparin zur Gefäßerweiterung und verstärkten Gefäßwandpermeabilität führen würde, wodurch eine Vertiefung des ohnehin vorhandenen Schockzustandes eintreten würde. Die Nebenwirkungen des Heparins, insbesondere die Störung der Blutgerinnung würden keine so hohe Dosierung bei Unfallverletzten erlauben, wie sie zur Aktivierung des Plasmaklärmechanismus notwendig ist.

Dagegen kommen andere Autoren zu dem Schluß, daß geringe Dosen Heparin intravenös verabreicht einerseits ein Minimum an Antikoagulans, andererseits ein Maximum an Klärfaktor garantieren (MORTON und GROSSMAN, 1954; JOHNSON und WADSTRÖM, 1956; BRUNNER, 1957; KROUPA u.a., 1964; REBER, 1968 und WEHNER, 1969).

Die eigenen Untersuchungen lassen hierzu lediglich die Aussage zu, daß mit Heparin Ausmaß und zeitlicher Verlauf einer posttraumatischen Lungenfettembolie beim Kaninchen günstig beeinflußt werden können.

VI. ZUSAMMENFASSUNG :

An einem Modell sollte die Möglichkeit einer Beeinflussung der posttraumatischen Lungenfettembolie beim Kaninchen durch Gabe von Heparin, Protaminsulfat und Histamin geprüft werden. Bei der ersten Versuchsgruppe (Kontrolle) wurden lediglich die Unterschenkel beidseits frakturiert. Bei der zweiten Versuchsgruppe wurde nach der Fraktur Heparin, bei der dritten Protaminsulfat und bei der vierten Histamin appliziert. Bei allen Versuchsgruppen konnten in den Lungen Fettemboli nachgewiesen werden. Während bei der Kontrollgruppe (H) und den beiden letztgenannten Versuchsgruppen (P und S) ähnliche Verläufe gesehen wurden, zeigten die mit Heparin behandelten Tiere (L) einen statistisch signifikant veränderten Verlauf der Lungenfettembolie.

Die Untersuchungen lassen die Aussage zu, daß unter Heparin Ausmaß und zeitlicher Ablauf einer experimentellen posttraumatischen Lungenfettembolie beeinflußt werden. Es entwickelt sich, im Vergleich zu den Kontrollen, initial eine etwas stärker ausgeprägte Lungenfettembolie, die jedoch einen raschen Rückgang (ab der 2. Stunde Überlebenszeit) erkennen läßt.

Es ist anzunehmen, daß die Einflußnahme des Heparins sowohl durch seine gerinnungshemmenden, als auch seine kläraktiven Wirkungen bedingt ist.

VII. LITERATURVERZEICHNIS:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| ADKINS, R.B. and
J.H. FORSTER | Experimental study of the genesis of fat embolism.
Ann.Surg. (Philadelphia) <u>156</u> (1962) 551 |
| ADLER, F. and
L.F. PELTIER | The laboratory diagnosis of fat embolism.
Clin.Orthop. <u>21</u> (1961) 226 |
| ALEXANDER-KATZ, R. | Über Fettembolie in den Lungen.
Dtsch.Zschr.ges.gerichtl.Med. <u>4</u> (1924) 466 |
| BENE-CHEMIE | Zur Physiologie und Pharmakologie von Heparin und
heparinartigen Sulfopolysacchariden.
I. Struktur und Definition der Heparine.
BENE-CHEMIE GMBH München-Solln o.J.
(Best.Nr.: <u>12 / 869</u>)
<u>245</u> |
| BERGEMANN, W. | Die traumatische Entstehung der Fettembolie.
Berliner klin.Wschr. <u>47</u> (1910) 1112 |
| BERGENTZ, S.E. | Studies on the genesis of post-traumatic fat embolism.
Acta chir.Scand., Suppl. 282 (1961) |
| BLOOR, W.R. | Lipemia.
J.Biol.Chem. <u>49</u> (1921) 201 |
| BLÜMEL, G. | Biologische Aktivitäten im Frakturhämatom
Med.Welt Sonderdruck aus 35/36 (1967) 25 |
| BLÜMEL, G., K. HUTH
und H.G. LASCH | Zur Beeinflussung der experimentellen Fettembolie
mit Trasylol.
Aus Neue Aspekte der Trasylol Therapie 4
Herausgegeben von G.L. Haberland, P. Huber und
P. Matis
Stuttgart - New York 1970 117 |
| BÖTTGER, G. und
W. STRIK | Fettembolie.
Münch.med.Wschr. <u>112</u> (1970) 51 |
| BOGGS, T.R. and
R.S. MORRIS | Experimental lipaemia in rabbits.
J.Exper.Med., (New York) <u>11</u> (1909) 553 |
| BOLZANO, K. u.a. | Über das Verhalten der endogenen Lipoproteidlipase-
Aktivität im Plasma während einer intravenösen Fett-
infusion und Patienten mit Hypertriglyceridämie.
Klin.Wschr. <u>45</u> (1967) 1104 |

- BRAUNSTEINER, H., F. SAND-
HOFER und R. BADURA Primäre Hypertriglyzeridämie und Atherosklerose.
Wien.klin.Wschr. 81 (1969) 401
- BROSS, W., T. ORLOWSKI
und R. BADURA Experimenteller Beitrag zur Frage der Therapie von
Fettembolien.
Zbl.Chir. 86 (1961) 2075
- BROSS, W. u.a. Prophylaxe und Behandlung der Fettembolie.
Zbl.Chir. 88 (1963) 1578
- BRÜCKE, G., G. BLÜMEL
und R. GOTTLÖB Über die Fettsorption bei Volumenmangel. Ein ex-
perimenteller Beitrag zur Pathogenese der Fettembolie.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 313 (1965) 1049
- BRUNNER, A. zit. nach PELZL, H.
Klinik und Prophylaxe der Fettembolie.
Med.Klin. 64 (1969) 1107
- BSCHOR, F. und K. HAASCH Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Venen-
blut bei traumatischer Fettembolie.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 302 (1963) 408
- BSCHOR, F. Zur Pathogenese und Morphologie der zentralen Fett-
embolie.
Fette in der Medizin, 5. Folge (1965) 27
- BSCHOR, F. Morphologische Aspekte der Fettembolie.
Fortschr.Med. 86 (1968) 601
- BUCHNER, H. und
W. SCHABERL Die Fettembolie bei Verkehrsunfällen.
Wien.med.Wschr. 109 (1959) 936
- BÜCHNER, C. Traumatische Knochenmarksembolien der Lungen.
Dtsch.med.Wschr. 89 (1964) 1390
- BURKHARDT, K. Untersuchungen zur Pathogenese der Fettembolie.
Med.Welt 21 (1970) 1969
- BUSCH, F. Über Fettembolie.
Virchows Arch.path.Anat. 35 (1866) 321
- DOLEZIL, V. Experimenteller Beitrag zur Problematik der Fettem-
bolie.
Zbl.Chir. 90 (1965) 1067
- DURST, J. und
W. HELLER Prophylaxe und Therapie der posttraumatischen Fett-
embolie.
Dtsch.med.Wschr. 5 (1971) 210

- FEHR, A. Untersuchungen über die Fettembolie.
Bruns' Beitr.klin.Chir. (Berlin) 208 (1964) 175
- FRITSCHKE, E. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Fettembolie mit spezieller Berücksichtigung prophylaktischer und therapeutischer Vorschläge.
Dtsch.Zschr.Chir. 107 (1910) 456
- FUCHSIG, P. Neue Erkenntnisse in Pathogenese und Therapie der Fettembolie.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 313 (1966) 241
- FUCHSIG, P. u.a. A new clinical and experimental concept on fat embolism.
New England J.Med. 276 (1967) 1192
- FUCHSIG, P. Fettembolie - ein Epiphänomen des traumatischen Schocks.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971) 1210
- GELIN, L.E. u.a. The lipid composition of lung, plasma, red corpuscle column and bone marrow in pulmonary fat embolism.
Acta chir.Scand. 133 (1967) 107
- GERGEN, M. Klinik und Behandlungsergebnisse posttraumatischer Fettembolie.
Mschr.Unfallhk., Leipzig 64 (1961) 365
- GEIGY, I.R. Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage Basel 1969
- GRÖNDAHL, N.E. Untersuchungen über Fettembolie.
Dtsch.Zschr.Chir. 111 (1911) 56
- GROSSMAN, M.I. and I.H. STRUB Effect of heparin on intravenously administered fat-emulsions in rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 85 (1954) 356
- GROSSMAN, M.I. u.a. Effect of lipaemia and heparin on free fatty acid content of rat plasma.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 87 (1954) 312
- HALLGREN, B. u.a. Eine Methode zur Isolierung und chemischen Analyse der Lungenfettembolie.
Acta.chir.Scand. 132 (1966) 613
- HARMAN, J.W. and F.J. RAGAZ The pathogenesis of experimental fat embolism.
Amer.J.Path. 26 (1950) 551

- HELLER, W. und
F.K. MÖRL
Das Verhalten der Plasmafette nach Frakturen und
ihre Beeinflussungsmöglichkeit mit dem Proteinase-
inhibitor Trasylol.
Sonderdruck aus Med.Welt 35/36 (1967) 41
- HESS, W.
Fettembolie und Lipasen.
Helvet.chir.acta 15 (1948) 63
- HOFFHEINZ, S.
Die Luft- und Fettembolie.
Neue Deutsche Chirurgie 55
Stuttgart 1933
- HOLCZABEK, W.
Fettembolie. Pathologisch anatomisches Referat.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. (Kongreßberichte)
316 (1966) 237
- HOLLMANN, M.
Heparin, Lipoproteidlipase und Plasmalipide.
Dtsch.med.J. 19 (1968) 270
- HUPE, K.
Klinik der Fettembolie.
Fortschr.Med. 86 (1968) 263
- HUPE, K. u.a.
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur
Therapie der Fettembolie.
Bruns' Beitr.klin.Chir. (Berlin) 219 (1971) 56
- HUTH, K.
Zur Pathogenese und Therapie zur Fettembolie.
Aus Trasylol-Symposium Berlin 1970
Firma Bayer Berlin 1970 1
- INDERBITZIN, T.
Experimente zum Fettstoffwechsel.
Seine Beeinflussbarkeit durch Heparin und andere
hochmolekulare Substanzen.
Schweiz.med.Wschr. 85 (1955) 675
- JOHNSON, S.R., A. RIEGER
and A. SVANBORG
Fat embolism. Discussion on case histories and patho-
genesis.
Acta chir.Scand. 110 (1955-56) 389
- JOHNSON, S.R. and
L.B. WADSTRÖM
Serum fat in Tourniquet shock: an experimental study
with special references to the action of heparin.
Scand.J.Clin.Laborat.Invest. 8 (1956) 323
- KAHNERT, I.
Fettembolie bei Knochenbrüchen.
Med.Diss.Heidelberg
Heidelberg 1957
- KATASE, A.
Vorkommen und Ausbreitung der Fettembolie.
Korresp.bl.Schweiz.Ärzte 47 (1917) 547

- KELER-BAČOKA, M. The specific property of paraprotein lipids in serum concerning the heparin clearing effect. Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 8 (1970) 9
- KESSLER, M., H. LEIBE und F. KAMPRAD Erfahrungen mit dem Präparat "Lipostabil" bei der Behandlung der Fettembolie. Zbl.Chir. 90 (1965) 206
- KNÜCHEL, F. Hyperlipidaemien: Vorkommen, Bedeutung, Therapie. Med.Welt 32 (1967) 1848
- KÖSSLING, F.K. und H.H. STELZIG Korrelationsstatistische Untersuchungen bei nichttraumatischer Lungenfettembolie. Zbl.allg.Path. 111 (1968) 242
- KRAUS, K.A. Über Fettembolie des Gehirns nach Unfällen. Mschr.Unfallhk., Leipzig 58 (1955) 353
- KRÖNKE, E. Die Bedeutung der Lipase in der Pathogenese der traumatischen Fettembolie. Langenbeck's Arch.klin.Chir. 283 (1956) 466
- KRÖNKE, E. Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Fettembolie. Langenbeck's Arch.klin.Chir. 285 (1957) 308
- KROUPA, J., I. SALANSKY und J. UHER zit. nach PELZL, H. Klinik und Prophylaxe der Fettembolie. Med.Klin. 64 (1969) 1107
- KRÜCKE, W. Über die Fettembolie des Gehirns bei Flugunfällen. Virchows Arch.path.Anat. 315 (1948) 481
- KÜHNE, H. Die klinische Bedeutung der Fettembolie. Dtsch.med.Wschr. 83 (1958) 1208
- KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 1. Auflage, 2. Nachdruck Stuttgart 1970
- LECHNER, F. und J. SCHUSTER Die Fettembolie und ihre gezielte Behandlung mit "essentiellen" Phospholipiden. Chir.praxis 7 (1963) 13
- LEHMAN, E.P. and R.M. MOORE Fat embolism, including experimental production without trauma. Arch.Surg., London 14 (1927) 621

- LEHMAN, E.P. and
R.F. MC NATTIN
Fat embolism. II. Incidence at postmortem.
Arch.Surg., London 17 (1928) 179
- MAURER, G. und
E. ASANG
Trauma und Fettembolie.
Sonderdruck aus Chirurgie im Fortschritt
Festschrift Heinrich Bürkle de la Camp
G. Maurer München Stuttgart (1965)
- MÖRL, F.K. und
W. HELLER
Über die Fettembolie.
Med. Welt 22 (1969) 1282
- MORTON, I. and
M.D. GROSSMAN
The quantitative measurement of heparin-induced
lipemia clearing activity of plasma.
J.Laborat.Clin.Med., S.Louis 43 (1954) 445
- NATHER, R. und
S. SUSANI
Über den Nachweis der Fettembolie nach schweren
Traumen, insbesondere bei Knochenbrüchen.
Zbl.Chir. 54 (1927) 1176
- NÖLLER, F.
Die sogenannte Fettembolie.
Bruns'Beitr.klin.Chir. (Berlin) 208 (1964) 175
- NÖLLER, F.
Traumatischer Schock und Fettembolie.
Zbl.Chir. 90 (1965) 1066
- PELTIER, L.F. and
J.R. SCOTT
Fat embolism. Changes in the level of the blood lipa-
se following the intravenous injection of neutral fat,
fatty acids and other substances into dogs.
Surgery, S.Louis 42 (1957) 541
- PELZL, H.
Klinik und Prophylaxe der Fettembolie.
Med.Klin. 64 (1969) 1107
- PEZOLD, F.A.
Lipide und Lipoproteide im Blutplasma.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
- RAPPAPORT, H., M. RAUM
and J.B. HORRELL
Bone marrow embolism.
Amer.J.Path. 27 (1951) 407
- REBER, K.
Clearing factor activation by application of heparin
ointment to rats.
J.Investigat.Dermat., Baltimore 51 (1968) 111
- REHM, J.
Experimentelle Untersuchung zur Entstehung der Fett-
embolie beim Knochenbruch.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 285 (1957) 230
- REUTER, W.
Experimentelle Untersuchungen über Fettembolie.
Frankf.Zschr.Path. 17 (1915) 205

- REZANSOFF, W.E. and
L.B. JAQUES
An investigation of the assay of heparin based on its
activity in vivo.
Thromb. Diath. Haem. 18 (1967) 150
- RIBBERT, H.
Fettembolie.
Korresp. bl. Schweiz. Ärzte 24 (1894) 457
- RUBIA, F.I. und
H. SCHULTZ
Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Blut-
Luftweges bei der experimentellen Fettembolie der
Lunge.
Beitr. path. Anat., Jena 128 (1963) 78
- SÄKER, G.
Fettembolie bei Verkehrsunfällen.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1955) 625
- SCHÖLL, H. und
G. SCHETTLER
Heparinklärfaktor und Lipidstoffwechsel.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 1405
- SCHÖLL, H. und
G. SCHETTLER
Die Lipoproteidlipase und ihre klinische Bedeutung.
16 (1961) 245
- SCHÜTTEMEYER, W. und
A. FLACH
Neue Untersuchungsmethode zur Diagnose der Fett-
embolie.
Chirurg (Berlin) 12 (1950) 289
- SCHÜTTEMEYER, W.
Klinische Auswertungen der Lipasebestimmungen zur
Diagnose der Fettembolie.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 270 (1951) 50
- SCHULZ, M.
Experimentelle Lungenfettembolie bei Leberverfettung
der Ratte.
Med. Diss. Mainz
Mainz 1972
- SESSNER, H.H. u. a.
Allgemeine hämorrhagische Diathese und vasculäre
Fibrinabscheidung im sekundären Stadium der experi-
mentellen Fettembolie.
Med. Welt Jahrgang 1962 II (1962) 2105
- SEVITT, S.
Fat embolism.
London 1962
- SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart 1970
- WEBER, E.
Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissen-
schaftler, Landwirte und Mediziner.
4. Auflage Jena 1961

- WEHNER, W. Wandel in der Behandlung der Fettembolie.
Zbl.Chir. 94 (1969) 793
- WENKE, M. u.a. Zum Mechanismus der Protaminhyperlipämie bei
Ratten.
Zschr.inn.Med., Leipzig 13 (1958) 104
- WHITELEY, H.J. The relation between tissue injury and the manifesta-
tion of pulmonary fat embolism.
J.Path.Bact. (London) 67 (1954) 521
- WHITENACK, S.H. and Intravasation of fat from the bone marrow cavity.
F.X. HAUSBERGER Amer.J.Path. 65 (1971) 335
- WHITSON, R.C. A critique of fat embolism.
J.Bone Surg.Brit.Ed. 33-A (1951) 447

Herrn Prof. Dr. L. Horbach vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz danke ich für Hilfe und Beratung sowie für die Durchführung der statistischen Berechnungen.

LEBENS LAUF

Am 21. Juni 1941 wurde ich, Jürgen Weigel, als Sohn des Molkereidirektors Willy Weigel und seiner Ehefrau Friederike, geborene Scheu, in Ludwigshafen/Rh. geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule und von 1951 bis 1960 das Gymnasium in Bad Dürkheim. Dort erhielt ich 1960 das Zeugnis der Reife.

Im April 1960 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen. Im Dezember 1962 schied ich, nachdem meine eineinhalbjährige Wehrdienstzeit infolge der Berlinkrise um ein Vierteljahr verlängert worden war, als Leutnant der Reserve aus der Bundeswehr aus.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich das Studium der Medizin in Mainz, wo ich Vorphysikum und Physikum ablegte. Während des Wintersemesters 1965/66 studierte ich an der Universität Innsbruck und kehrte im Sommersemester 1966 wieder nach Mainz zurück. Dort beendete ich im Dezember 1968 mein Studium mit dem Staatsexamen.

Als Medizinalassistent arbeitete ich 6 Monate im Pathologischen Institut der Universität Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. H. Bredt. 6 Monate war ich auf der inneren Abteilung des St. Marienkrankenhauses in Ludwigshafen/Rh. unter der Leitung von Prof. Dr. A. Linke und weitere 4 Monate auf der chirurgischen Abteilung dieses Hauses unter der Leitung von Prof. Dr. R.X. Zittel tätig.

Nach dem Erhalt der Approbation im Juni 1970 arbeitete ich ab Juli 1970 bis zum jetzigen Zeitpunkt als Assistent und Stationsarzt auf der inneren Abteilung des St. Marienkrankenhauses Ludwigshafen/Rh.

Am 5. Juni 1971 ging ich mit der medizinisch-technischen Assistentin Christa Möllmann die Ehe ein.

